

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	滝 沢 翼
論文審査担当者	主 査	内科学	鈴木 則 宏	
	解剖学	仲 嶋 一 範	生理学	柚 崎 通 介
	外科学	吉 田 一 成		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成27年10月 1日	
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名：Temporal profiles of high-mobility group box 1 expression levels after cortical spreading depression in mice (マウスにおける皮質拡延性抑制後のhigh-mobility group box 1の経時的変化)				
<p>本研究は、前兆のある片頭痛および家族性片麻痺性片頭痛における前兆、脳卒中で観察される皮質拡延性抑制 (cortical spreading depression; CSD) の病態を解明するために、マウスのCSDモデルを用いてHigh-mobility group box 1 (HMGB1) タンパク質およびmRNAの変化について検討した。片側の硬膜を切開して1MのKCl溶液を脳表に滴下し、CSDを誘発した。CSDは細胞外記録にて脱分極波として記録した。CSDを1回あるいは5回誘発し、CSDを1回誘発したマウスに関してはCSDから3時間後、5回誘発したマウスに関しては30分後、3時間後あるいは24時間後について、CSD誘導側の脳皮質について<i>in situ</i> hybridization、免疫組織化学染色、Western blotで検討した。CSD3時間後に回数依存的に脳皮質のHMGB1タンパク質が減少する一方、HMGB1転写活性の亢進が生じること、また、CSD後にはニューロンにおいてHMGB1の核から細胞質への移行が観察されることを明らかにした。</p> <p>審査では、まずCSDに暴露された部位と染色を施行した脳皮質との位置の関係について質問された。KClを滴下した部位と電位変化が実際に観察できた部位に挟まれる脳皮質から凍結切片を作成したため、観察部位はCSDに暴露されていると回答された。CSDの誘発方法としてKClを選択した理由について質問された。CSDの誘発を脳皮質への針刺激でも施行したが、脳表に物理的な損傷が生じたために今回の研究目的ではKClの方が適していると考えたと回答された。次にHMGB1の作用点について質問された。Toll-like receptor (TLR) を介してミクログリアの活性化をきたしている可能性を考えており、現在検討を続けていると回答された。CSD後にHMGB1が細胞外へ移行される機序について質問された。過去の論文ではPannexin 1の関与が報告されていると回答された。本研究からどのような臨床応用ができるかについて質問がなされ、HMGB1後に起きるカスケードを現在検討中であるが、仮に悪い反応であった場合はHMGB1の機能を抑制する作用を有するとされるグリチルリチンなどが前兆のある片頭痛、家族性片麻痺性片頭痛、脳卒中の治療として考慮できる可能性があるかと回答された。最後に、HMGB1の減少や細胞質での局在については、総量のWestern blotによる解析や形態学的な観察のみではなくアセチル化の状態を検討してみてもどうかとの助言がなされた。</p> <p>以上、本研究にはさらに検討されるべき課題が残されているものの、CSD後の脳皮質のHMGB1の挙動を明らかにした点において、片頭痛、脳卒中の病態機序を解明するうえで有意義な研究であると評価された。</p>				